

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REQU 15 AOUT 2003

CHAPI PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen:

103 20 983.2

Anmeldetag:

09. Mai 2003

Anmelder/Inhaber:

Nutrinova Nutrition Specialties & Food Ingredients
GmbH, Frankfurt am Main/DE

Bezeichnung:

Cholesterinsenkendes Mittel aus Ballaststoffen und
cholesterinsenkenden Stoffen, insbesondere Guglip
bzw. Sojaprotein

IPC:

A 61 K, A 61 P

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT
BEST AVAILABLE COPY

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 7. Juli 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident

Im Auftrag

Faust

Cholesterinsenkendes Mittel aus Ballaststoffen und cholesterinsenkenden Stoffen, insbesondere Guglipid bzw. Sojaprotein

5 Die Erfindung betrifft cholesterinsenkende Mittel aus Ballaststoffen, insbesondere Johannisbrotfaser, und mindestens einem cholesterinsenkenden Wirkstoff, insbesondere Guglipid und Sojaprotein. Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung solcher Mittel sowie ihre Verwendung..

15 Im Rahmen einer unausgewogenen Ernährung zeigt sich bei breiten Bevölkerungsschichten ein überhöhter Gehalt an Blutfettwerten, insbesondere an Blutcholesterinwerten. Ein Cholesterinwert von über 200 mg/dl, insbesondere LDL-Cholesterinwerte über 130 mg/dl, wird als einer der Hauptrisikofaktoren für Herz/Kreislauferkrankungen gesehen. Daher ist eine therapeutische Behandlung im Falle von wesentlich erhöhten Cholesterinwerten, insbesondere LDL Cholesterin, dringend geboten. Hierzu wurden
20 eine Reihe von Lösungsansätzen bisher beschrieben. Neben der meist nur schwach wirksamen Umstellung der Lebens- und Ernährungsweise wurde eine Reihe spezieller Wirkstoffe entwickelt, die auf unterschiedliche Weise in die Aufnahme und den Stoffwechsel von Cholesterin eingreifen. Dies sind unter anderem pharmakologisch wirksame Substanzen wie Statine (u.a. US 4,231,938; US 4,444,784; US 4,346,227), Inhibitoren der Gallensäureresorption (u.a. US 5,998,400; US 6,277,831; US 6,221,897) oder Gallensäuresequestrantien (u.a. US 4,027,009). Alle diese Wirkstoffe müssen unter ärztlicher Verordnung und Kontrolle eingenommen werden.

25 Zu den Wirkstoffen können auch aus pflanzlichen Quellen isolierte Cholesterinsenker gezählt werden. Hier ist v.a. die cholesterinsenkende Wirkung einer Gruppe von Pflanzensterinen, insbesondere Phytosterole, Phytostanole und die Ester der genannten Verbindungsklassen (u.a. WO 96/38047, WO 99/56558, US 6,087,353) zu nennen. Vor allem letztere sind aber nicht für alle Bevölkerungsgruppen zum Verzehr geeignet (z.B. Ausschluss für Schwangere oder Kleinkinder) und oftmals in Ihrer Anwendung
30 beschränkt. Weitere natürliche cholesterinsenkende Wirkstoffe schließen auch Extrakte aus weiteren pflanzlichen Quellen ein wie z. B. Artischockenextrakte,

tocotrienolreiche Extrakte, Knoblauch oder Guglipidextrakte wie sie beispielsweise in den Schriften EP-A-1 238 590 oder IN-A-166998 erwähnt sind. Auch sojaproteinhaltige Produkte zeigen cholesterinsenkende Eigenschaften (Anderson J W, Johnstone B M, Cook-Newell M E, Metaanalysis of the effects of soy protein intake on serum lipids, NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, 1995, 333(5), 276-82).

Demgegenüber stehen Lebensmittelkomponenten, die mehrfach gezeigt haben, dass sie bei ausreichender Aufnahme signifikant das Risiko von Herz-Kreislauf-erkrankungen, insbesondere auch durch Senkung erhöhter Cholesterinspiegel, senken können. Für Ballaststoffe als typische Lebensmittelkomponenten ist allgemein bekannt, dass ein hoher Ballaststoffkonsum in der Ernährung im Vergleich zu einer ballaststoffarmen Diät positiv mit einem niedrigeren Risiko von Herz-Kreislauf-erkrankungen verbunden ist (Jacobs et al. 1998; Am J Clin Nutr. 68: 248-257; Wolk et al. 1999; JAMA 2281: 1998-2004). Neben Vollkorngetreide wie Weizen, Hafer, Gerste, Roggen, aber auch Getreidekleien wie Haferkleie, Reiskleie, Weizenkleie, Sojakleie usw., die allgemein ballaststoffreich sind, können auch andere Ballaststoffe einen positiven Beitrag zur Reduktion des Herz-Kreislauf-Risikos und erhöhter Cholesterinspiegel leisten. So zeigen eine Reihe von wasserlöslichen Ballaststoffen wie z.B. β -Glucan (aus Hafer oder Gerste), Psyllium, Pektin oder Guargummi eine senkende Wirkung auf den Blutcholesterinspiegel (Brown et al. 1999; Am. J. Clin. Nutr. 69: 30-42).

Es sind weiterhin als Lebensmittelkomponenten wasserunlösliche Johannisbrotfasern, bevorzugt solche hergestellt nach einem Verfahren gemäß EP-A-0 616780, bekannt, die Serumcholesterinwerte, insbesondere das LDL-Cholesterin, signifikant senken können (Zunft et al. 2001; Adv. In Ther. 18: 230-36). Dabei bleibt der HDL-Wert konstant, so dass sich das wichtige LDL/HDL-Verhältnis zum "guten Cholesterin" hin verschiebt und somit das Arterioskleroserisiko abnimmt.

Die erreichbaren Effekte liegen bei den Lebensmittelkomponenten aber deutlich unter denen, die mit therapeutischen Wirkstoffen erreicht werden, und damit weitaus niedriger als wünschenswert. Auch wenn eine mit Ballaststoffen, insbesondere mit

Johannisbrotfaser, angereicherte Diät damit einen Beitrag zur Kontrolle des Cholesterinspiegels leisten kann, ist sie in vielen Fällen, insbesondere bei sehr hohen Cholesterinspiegeln (Gesamtcholesterin > 300 mg/dl), zur nachhaltigen Absenkung nicht ausreichend.

5

Eine synergistische, cholesterinsenkende Wechselwirkung zwischen Lebensmittelkomponenten, insbesondere Ballaststoffen wie Johannisbrotfaser, und Wirkstoffen ist nicht bekannt. Innerhalb der Gruppe der Lebensmittelkomponenten ist beispielsweise sogar eine antagonistische Wirkung bei löslichen Ballaststoffen von Johannisbrotkernmehl mit wasserunlöslichen Fasern des Johannisbrotfruchtfleischs beschrieben worden (Peres-Ollerios et al. 1999; J. Sci. Food Agric. 79, 173-178).

15

Die rein pharmakologischen Cholesterinsenker haben den Nachteil, dass zur Erreichung der Therapieziele zum Teil erhebliche Konzentrationen eingesetzt werden müssen. Dabei können unerwünschte, zum Teil lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten, auch in Kombination mit anderen Therapiemitteln. Kombinationstherapien zur Erhöhung der Wirksamkeit mit verschiedenen cholesterinsenkenden Wirkstoffen oder auch anderen Therapiemitteln wie z. B. für Herz-Kreislaferkrankungen sind aufgrund verschiedener gefährlicher Kontraindikationen nicht immer nutzbar. So zeigen z. B. Kombinationen von Fibraten mit Statinen eine erhöhte Gefahr für Myopathiesyndrome, die im Fall von Kombinationen von Cerivastatin mit Gemfibrozil sogar tödlich enden könnten.

20

25

Des weiteren sind Sättigungseffekte bekannt, welche bewirken, dass mit einer erhöhten Aufnahme des Wirkstoffs nur noch geringfügige zusätzliche Reduktionen des Cholesterinspiegels erzielt werden. Ein weiterer Nachteil sind die hohen Kosten, die bei Langzeittherapien mit den meist sehr teuren pharmakologischen Cholesterinsenkern auftreten.

30

Bei den aus pflanzlichen Quellen isolierten Cholesterinsenkern (z. B. Phytosterine) gibt es Mengenbegrenzungen, um unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden.

In der WO 03/018024 werden Kombinationspräparate aus einem Ballaststoff und 1,4-Benzothiepin-1,1-dioxiderivaten und in der WO 03/018059 Kombinationspräparate aus einem Ballaststoff und arylsubstituierten Propanolaminderivaten vorgeschlagen.

5 Es besteht daher nach wie vor ein Bedarf nach cholesterinsenkenden Mitteln, die bei gleicher oder sogar verbesserter Wirksamkeit die verabreichten Mengen des jeweiligen Wirkstoffes reduzieren und somit die eventuell vorhandenen Nebenwirkungen und Kosten, insbesondere von Langzeittherapien, verringern.

1 Diese Aufgabe wird gelöst durch cholesterinsenkende Mittel aus Ballaststoffen, insbesondere Johannisbrotfaser, und mindestens einem cholesterinsenkenden Wirkstoff.

15 Unter Ballaststoffen im erfindungsgemäßen Sinn werden Bestandteile der Pflanzenzellen und/oder isolierte natürliche oder durch technologische Verfahren gewonnene Kohlenhydrate verstanden, die durch das menschliche Enzymsystem im Dünndarm nicht zu resorbierbaren Komponenten abgebaut werden. Sie können aber teilweise oder vollständig von der Dickdarmflora fermentiert werden. Die Ballaststoffe können beispielsweise aus einer oder mehreren der folgenden Substanzen ausgewählt werden: Vollkorngetreide (Weizen, Hafer, Gerste, Roggen), Haferkleie (β -Glukan),
20 Reiskleie, Maiskleie, Gerste, Flohsamenschale (Psyllium), Guar, Johannisbrotkerne, Traganth, Pektin, Inulin, nicht verdaubare Oligosaccharide, Johannisbrotfruchtfleisch, Leinsamen, Sojaballaststoff, Sojakleie, Dextrine, Arabinoxylane, Arabinogalactane.

25 Bevorzugte Ballaststoffe im Sinne der Erfindung sind Johannisbrotfasern, die durch einen hohen Gehalt an unlöslichen Ballaststoffen aber auch Polyphenolen gekennzeichnet sind. Der Gehalt an Gesamt-Ballaststoffen der Johannisbrotfaser, bestimmt nach AOAC-Methode 985.29, beträgt mindestens 30 Gew.-%, bevorzugt mindestens 60 Gew.-%, besonders bevorzugt jedoch mindestens 80 Gew.-% (jeweils bezogen auf
30 die Trockenmasse). Ihr Gehalt an wasserunlöslichen Ballaststoffen, bestimmt nach AOAC-Methode 991.42, beträgt mindestens 25 Gew.-%, bevorzugt mindestens 50

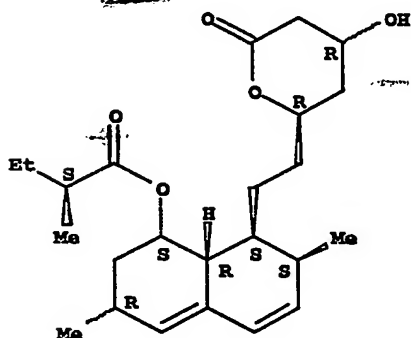
Gew.-%, besonders bevorzugt jedoch mindestens 70 Gew-% (jeweils bezogen auf die Trockenmasse). Der Ballaststoff wird so hergestellt, dass man das von den Johannisbrotkernen befreite Fruchtfleisch in einem kontinuierlichen Extraktionsprozeß überwiegend von den wasserlöslichen Johannisbrotkomponenten trennt und den so gewonnenen Rückstand trocknet, vermahlt und gegebenenfalls siebt, wobei Partikelgrößen von < 1000 µm, bevorzugt < 500 µm und insbesondere bevorzugt von < 200 µm erhalten werden. Besonders bevorzugt ist das Verfahren nach EP-A-0 616 780. Die so gewonnenen Präparate zeigen eine ausgeprägte hypocholesterolämische Wirkung und können zur Anreicherung von Lebensmitteln genutzt werden.

Unter cholesterinsenkenden Wirkstoffen im erfindungsgemäßen Sinn werden Wirkstoffe verstanden, die einen erhöhten Cholesterinspiegel (> 200 mg/dl), insbesondere LDL Cholesterolspiegel > 130 mg/dl, senken können. Diese sind dadurch gekennzeichnet, dass sie spezifisch bestimmte Stoffwechselprozesse beeinflussen und dadurch sekundär zu einer Senkung des LDL Cholesterins und des Gesamtcholesterins (in der Regel zwischen 10-55 %) führen.

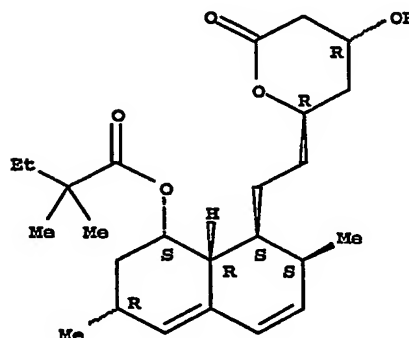
Zu den Wirkstoffen im Sinne der Erfindung zählen cholesterinsenkende Stoffe aus der Gruppe der Statine, der Gallensäurenresorptionsinhibitoren und Gallensäurensequestrantien, Cholesterinabsorptionsinhibitoren, Fibrate, Nicotinsäurederivate, aber auch die Gruppe der Phytosterine und pflanzlichen Stanole sowie cholesterinsenkende pflanzliche Extrakte, z. B. aus Artischocken oder Guglipid, als auch sojaproteinhaltige Produkte.

Unter der Wirkgruppe Statine werden Verbindungen wie Lovastatin [s. Formel 1 unten] (z. B. US-A-4,231,938), Paravastatin (z. B. US-A-4,346,227), Simvastatin [s. Formel 2 unten] (z. B. US-A 4,444,784), Fluvastatin (z. B. US-A-5,354,772), Atorvastatin (z. B. US-A-5,273,995) oder Cerivastatin (z. B. US-A-5,177,080) verstanden, die spezifisch über eine Hemmung der Cholesterinsynthese (HMG CoA Reduktase Inhibitoren) in der Leber wirken. Diese Wirksubstanzen sind mehrfach beschrieben und werden zur

Cholesterinabsenkung als Arzneimittel und zur Therapie (z. B. US-A-6,180,660) breit eingesetzt.

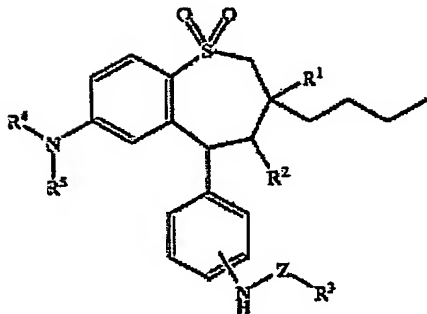


Formel 1: Lovastatin



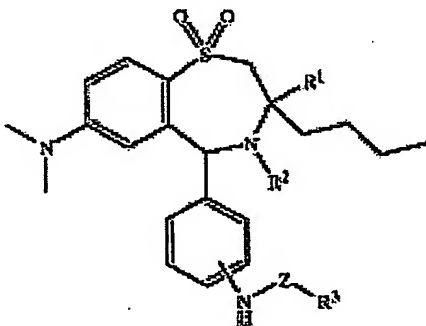
Formel 2: Simvastatin

Unter Inhibitoren der Gallensäurenresorption im Sinne der Erfindung werden Substanzen verstanden, die die Wiederaufnahme von Gallensäuren im Darm/Ileum über einen Rezeptor vermittelten Prozess verhindern. Dies sind insbesondere Benzothiazepinderivate (US 5,998,400, US 6,277,831), Benzothiepin-1,1-dioxidderivate (US 6,221,897, WO 97/33882), insbesondere Verbindungen gemäß den Formeln 3 und 4, die spezifisch im Darm, insbesondere im Ileum, eine Blockade der Gallensäurerückresorption bewirken.



Formel 3: Benzothiepin-Derivate

5 (mit $R = C_6H_4NHZR_3$; $R^1, R^4, R^5 = \text{Me, Et, Pr, Bu}$; $R^2 = \text{H, OH, NH}_2, \text{Amino(alkyl)}$; $R^3 =$ Zuckerrest; $Z = -(C=O)_n-(C_0-C_{16})\text{-Alkyl-}$, $-(C=O)_n-(C_0-C_{16})\text{-Alkyl-NH-}$, $-(C=O)_n-(C_0-C_{16})\text{-Alkyl-O-}$, $-(C=O)_n-(C_0-C_{16})\text{-Alkyl-(C=O)}_m$ oder eine kovalente Bindung; $n = 0$ oder 1 ; $m = 0$ oder 1 , sowie deren Salze)



10 Formel 4: Benzothiazepin-Derivate

(mit $R^1 = \text{Me, Et, Pr, Bu}$; $R^2 = \text{H, OH}$; $R^3 = \text{Zuckerrest}$; $Z = \text{-(C=O)}_n\text{-(C}_0\text{-C}_{16}\text{)-Alkyl-}$, $\text{-(C=O)}_n\text{-(C}_0\text{-C}_{16}\text{)-Alkyl-NH-}$, $\text{-(C=O)}_n\text{-(C}_0\text{-C}_{16}\text{)-Alkyl-O-}$, $\text{-(C=O)}_n\text{-(C}_0\text{-C}_{16}\text{)-Alkyl-(C=O)}_m$ oder eine kovalente Bindung; $n = 0$ oder 1 ; $m = 0$ oder 1 , sowie deren Salze)

- 5 Cholesterinabsorptionsinhibitoren sind Wirkstoffe, die im Darm den Rezeptor vermittelten Transport von Cholesterin inhibieren und somit die Ausscheidung des Cholesterins erhöhen, was letztendlich zu einer moderaten Absenkung der Serumcholesterinspiegel führt. Dazu zählen insbesondere Hydroxy-substituierte Azetidinon Cholesterinabsorptionsinhibitoren der Gruppe 1-(4-fluorophenyl)-3(R)-[3(S)-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4(S)-4-hydroxyphenyl-2-azetidinon) und 1-(4-fluorophenyl)-3(R)-[3(R)-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4(S)-4-hydroxyphenyl-2-azetidinon) und ihre pharmakologisch wirksamen Salze oder auch substituierte β -Lactam Cholesterinabsorptionsinhibitoren (z. B. WO-A-95/35277, WO-A-02/058733, WO-A-02/50060).
- 15 Zur Gruppe der Fibrate gehören u. a. Clofibrat, Etophyllinclofibrat, Bezafibrat, Ciprofibrat, Clonofibrat, Binifibrat, Lifibrol, Fenofibrat, Gemfibrozil oder Etofibrat. Je nach Krankheitsbild haben Fibrate eine moderat senkende Wirkung auf LDL-Cholesterin, bei leichter Verbesserung der HDL-Cholesterinwerte. Serumtriglyderide werden durch Fibrate stärker beeinflusst.
- 20 Nicotinsäurederivate im Sinne der Erfindung sind natürliche oder synthetisch hergestellte Nicotinsäure, ihre Ester oder synthetischen Derivate wie z. B. Niceritrol, Nicofuranose, β -Pyridylcarbinol oder Acipimox. Diese Substanzgruppe hat einen moderaten Effekt auf Gesamt- und LDL-Cholesterin, bei gleichzeitig verbesserten HDL-Cholesterinspiegeln.
- 25

Unter Phytosterinen im Sinne der Erfindung werden 4-Demethylsterine, 4-Monomethylsterine und 4,4-Dimethylsterine und die jeweiligen Ester sowie pflanzliche Extrakte, Mischungen und Lebensmittel reich an Phytosterinen verstanden. Dazu zählen β -Sitosterol, Campesterol, Stigmatosterol, Brassicasterol, Desmosterol, Chalinosterol, Poriferasterol, Clonasterol und alle ihre natürlichen oder synthetischen oder isomeren

30

Derivate. Unter pflanzlichen Stanolen werden hydrierte Pflanzensterine verstanden wie z. B. Campestanol, Sitostanol und die jeweiligen Ester sowie pflanzliche Extrakte, Mischungen und Lebensmittel reich an pflanzlichen Stanolen.

- 5 Weitere pflanzliche Extrakte mit cholesterin-senkender Wirkung schließen u. a. Artischockenextrakte und Extrakte aus Knoblauch und Guglipid mit ein. Sie wurden schon lange als Naturheilmittel eingesetzt und zeigen moderate Wirksamkeit auf den Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel.
- 1 Guglipid (CAS 39025-24-6) im Sinne der Erfindung ist das Pflanzenexudat von *Commiphora mukul*. (auch *Commiphora wightii* oder *Balsamodendron mukul*), einem baum-ähnlichen Gewächs aus der Familie der Burseraceae. Guglipid im Sinne der Erfindung ist ebenfalls das in der arjuvedischen Medizin verwendete „Guggulu“, „Guggul“, „Arka Guggalu“ oder „Gum Guggul“. Weiterhin sind Guglipide im Sinne der Erfindung die
- 15 aus den Pflanzen der Familie Burseraceae gewonnenen Extrakte oder die daraus gewonnenen Isolate bzw. Reinsubstanzen. Guglipide im Sinne der Erfindung sind auch die Guggulsterine und deren Isomere wie z. B. Z-Guggulsterin (CAS 85769-67-1), Guggulsterin I (CAS 39025-25-7), Guggulsterin II (CAS 39025-26-8), Guggulsterin III (CAS 39025-27-9), Guggulsterin IV (CAS 20281-70-3), Guggulsterin V (CAS 6120-
- 20 71-4), Guggulsterin VI (CAS 61391-01-3), 16-Epiguggulsterol III (CAS 84709-26-2), E-Guggulsterin, M-Guggulsterin, Dihydro-Guggulsterin-M, Guggulsterin-Y sowie Guggulsterone. Weiterhin sind Guglipide im Sinne der Erfindung alle in den Pflanzen der Familie Burseraceae gefundenen Pflanzensterole und Stanole, insbesondere Sitosterol, Stigmasterol, Cholesterol, Campesterol und α -Spinasterol. Des weiteren sind
- 25 Guglipide im Sinne der Erfindung pharmazeutische Produkte, welche aus dem Pflanzenexudat oder den reinen chemischen Verbindungen hergestellt wurden, wie beispielsweise „Gugulipid“ der Firma Legere Pharmaceuticals oder Nahrungsergänzungsmittel bzw. Nahrungsmittelzusatzstoffe wie z.B. „CholestGar“ der Firma Planetary Formulas.

Unter sojaproteinhaltigen Produkten im Sinne der Erfindung werden Lebensmittel oder Lebensmittelzutaten verstanden, die aus ganzen Sojabohnen bestehen oder aus solchen hergestellt wurden, aber auch solche, die verarbeitete Sojaproteinprodukte enthalten. Dazu zählen insbesondere Sojaproteinisolate, Sojaproteinkonzentrate, Soja-
5 mehle, texturierte Sojaproteine (TSP) oder texturierte Pflanzenproteine (TVP). Zusätzlich zu dem Proteinanteil können diese Lebensmittel und Lebensmittelzutaten andere natürlich vorkommende Sojakomponenten wie Isoflavone, Ballaststoffe und Saponine enthalten.

Die erfindungsgemäßen Mittel enthalten neben dem Ballaststoff, insbesondere der
Johannisbrotfaser, mindestens einen oder mehrere Wirkstoff/e. Darüber hinaus
können die cholesterinsenkenden Mittel übliche Additive wie Lösungsmittel, Füllstoffe,
Trägerstoffe wie Methylcellulose, süßende Kohlenhydrate und andere Süßungsmittel,
Aromen, Antioxidantien usw. enthalten. Die Kombination von Ballaststoff, insbeson-
15 dere Johannisbrotfaser, und Wirkstoffen kann auch in Form von zwei verschiedenen Darreichungsformen verabreicht werden. Dabei bieten sich für die Ballaststoffe, insbesondere die Johannisbrotfaser, gängige Lebensmittelapplikationen wie Backwaren, Cerealien, Snack- oder Fruchtriegel oder Getränkepulver an. Darüber hinaus ist auch
der direkte Zusatz des Ballaststoffes in Lebensmittel eigener Herstellung sowie ein
20 Einsatz in Nahrungsergänzungsmittel-typischer Form (u. a. Tabletten, Dragees, Kapseln, Sachets, Granulate, Riegel usw.) möglich, während die Wirkstoffe eher in Arzneimittel-typischer Weise verabreicht werden (u. a. Tabletten, Dragees, Kapseln, Sachets, Granulate usw.).

Die erfindungsgemäßen Mittel enthalten die Wirkstoffe in Mengen, die bei 2- bis
3-maliger täglicher Verabreichung zur Erzielung des therapeutischen Effektes erforder-
lich sind. Die Johannisbrotfaserkomponente ist in den erfindungsgemäßen Mitteln
ebenfalls in Konzentrationen enthalten, die eine deutliche Cholesterinsenkung
bewirken. Die Tagesdosis an Johannisbrotfaser kann dabei im Bereich von 1 - 50 g,
25 üblicherweise von 1 - 25 g, bevorzugt von 5 bis 15 g und besonders bevorzugt 5 -
30 10 g, liegen. Sie wird in diesen Mengen in Kombination mit den tagesüblichen Dosen

der Wirkstoffe eingesetzt, wenn eine besonders weitgehende Reduktion des Cholesterinspiegels angestrebt wird. Für die bisher für Einzelanwendung notwendigen Konzentrationen an Wirkstoffen können die Einsatzkonzentrationen aufgrund von Synergien bis zu 50-90% reduziert werden. Ggf. vorhandenen Additive können in

5 Konzentrationen zweckmäßigerweise von 1-90 Gew.-%, insbesondere von 10-60 Gew.-%, (bezogen auf die jeweilige Zubereitungsform) zugesetzt werden.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mittel verfährt man am besten so, dass man die gewünschten Mengen an Ballaststoff, insbesondere Johannisbrotfaser, und Wirkstoff miteinander mischt, sprühtrocknet, vom Lösungsmittel befreit, agglomert und/oder instantisiert. Des Weiteren können alle gängigen lebensmitteltechnologischen, aber auch gallenischen Herstellungsverfahren wie Pressen, Kneten oder Dragieren verwendet werden.

15 Bei der gemeinsamen Verabreichung gemäß vorliegender Erfindung wurde gefunden, dass die kombinierte Aufnahme von Ballaststoffen, insbesondere Johannisbrotfaser, und cholesterinsenkenden Wirkstoffen zu einer deutlich stärkeren Absenkung des Cholesterinspiegels führt als die Summe der Effekte bei Verabreichung der Einzelkomponenten. Überraschend dabei ist, dass die zusätzliche Gabe von Ballaststoffen,

20 insbesondere Johannisbrotfaser, zu den Wirkstoffen die Aktivität der Wirkstoffe nicht durch unspezifische Interferenz herabsetzt, sondern dass die beobachteten Wirkungen deutlich über die bei einzelner Verabreichung beider Stoffe erreichbaren Wirkungen hinausgehen.

25 Die erfindungsgemäßen Mittel erlauben damit, eine therapeutisch oft wünschenswerte, stärkere Absenkung des Cholesterinspiegels als bisher zu erreichen oder Effekte in vergleichbarer Höhe wie bisher, jedoch mit geringeren Wirkstoffmengen, zu erzielen. Sie stellen damit einen wesentlichen Fortschritt in der medikamentösen Therapie der Hypercholesterinämie oder Hyperlipidämie dar.

Die erfindungsgemäßen Mittel werden zweckmäßigerweise in einer geeigneten, auf die am besten wirkenden Mengenverhältnisse abgestimmten Zubereitung eingesetzt. Dafür kommen z. B. pulver- oder tablettenförmige Zubereitungen zur Auflösung, aber auch Kautabletten in Frage. Diese Zubereitungen können außerdem weitere Inhaltsstoffe (Additive) zur Verbesserung der Auflösung wie lösliche Trägerstoffe, Tabletten-
sprengmittel wie z. B. Stärke, Cellulose, Bentonit, Pektin oder Peroxide und Carbonate in Kombination mit organischen Säuren und allgemein Farbstoffe, Süßungsmittel wie Saccharose, Glucose, Fructose und andere Kohlenhydrate, Zuckeralkohole wie z. B. Sorbit, Xylit, Maltit und Isomalt oder Süßstoffe wie z. B. Acesulfam-K, Cyclamat, Saccharin, Sucralose oder Aspartam und insbesondere Aromastoffe zur Verbesserung der Akzeptanz enthalten.

Die erfindungsgemäßen Mittel lassen sich aber auch getrennt in Form einer Arzneimittelzubereitung des Wirkstoffs und eines den Ballaststoff, insbesondere die Johannisbrotfaser, enthaltenden Lebensmittels oder Nahrungsergänzungsmittels verabreichen. Für den Wirkstoff kommen dabei die gängigen Arzneimitteldarreichungsformen wie Tablette, Kapsel, Lösung zur Einnahme als Tropfen oder aufzulösende pulverförmige Zubereitung oder Granulate in Frage. Bei dieser Kombinationstherapie eignet sich als ballaststoffhaltiges, insbesondere Johannisbrotfaser enthaltendes Lebensmittel grundsätzlich jedes Lebensmittel, in das der Ballaststoff eingearbeitet werden kann, wobei sich Grenzen aus den Eigenschaften der Lebensmittelkomponente wie aus dem vorgesehenen Verwendungszweck ergeben. Besonders geeignet wären demnach Lebensmittel auf Getreidebasis wie Backwaren, Cerealien, Snack- und Fruchtriegel, Desserts, spezielle Diätzubereitungen wie Getränke und insbesondere Pulvergetränke auf der Basis von Milch, Fruchtkonzentraten oder -pulvern, Kohlenhydraten oder Zuckeralkoholen. Bei Phytosterinen und Pflanzenstanolen kommen darüber hinaus fetthaltige Lebensmittel in Frage wie z. B. Pflanzenstreichfette, Dressings und Milchprodukte.

Die erfindungsgemäßen Mittel lassen sich weiterhin als Zutat in der Tierernährung oder als Futtermittel verwenden.

Im Folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert.

Beispiel 1

Bestimmung der hypocholesterolämischen Wirkung von Johannisbrotfaser und Statinen in vivo

Der Hamster wird als geeignetes Tiermodell angesehen, um die vorliegende Erfindung darzulegen, auch wenn die metabolischen Vorgänge im Hamster und Menschen leicht differieren. Allerdings zeigen beide hier in Kombination getesteten Substanzen für sich allein beim Menschen einen senkenden Effekt auf die Serumcholesterinwerte, insbesondere auf das LDL-Cholesterin. Die Wirkung einer kombinierten Gabe von Johannisbrotfaser und einem Statin, hier Simvastatin, in diesem Modell sollte daher Rückschlüsse auch für den Menschen geben.

Männliche Syrische Hamster (100-120 g zu Beginn der Studie) erhielten mit 0,35 % Cholesterin angereichertes Futter. Die Testsubstanzen Johannisbrotfaser, hergestellt nach dem Verfahren nach EP-A-0 616 780, und das Statin Simvastatin wurden einzeln oder in Kombination in das Futter mit eingemischt. Die Hamster wurden in Gruppen von 9 Tieren eingeteilt und über einen Zeitraum von 28 Tagen mit den Testsubstanzen behandelt. Nach Anästhesierung wurde Blut für die Bestimmung der Serumcholesterinwerte gewonnen. Die Serumcholesteringehalte wurden nach Gewinnung des Plasmas aus dem Vollblut mittels eines käuflich erwerblichen Enzymtest-Kits bestimmt. Die so ermittelten Gesamtcholesteringehalte der Testgruppen wurden gegen die Ergebnisse einer Kontrollgruppe, die keine Testsubstanzen erhielt, verglichen. Die Ergebnisse waren wie folgt:

Ergebnisse:

Behandlung	Gesamtcholesterin im Blutserum (mmol/l)	Änderungen zur Kontrolle in %
Kontrolle	7,65	-
Johannisbrotfaser 2,5 %	7,17	6
Simvastatin 1,5 mg%	6,50	15
Johannisbrotfaser 2,5 % + Simvastatin 1,5 mg%	5,73	25*

* Synergismus bezogen auf die Summe der Einzelwirkungen: + 19 %

Beispiel 2

Bestimmung der hypocholesterolämischen Wirkung von Johannisbrotfaser und Phytosterinen in vivo

Die Durchführung dieses Versuches erfolgte analog zu Beispiel 1. Anstelle des Simvastatins wurde Margarine mit Phytosterinen in das Futter der Hamster eingemischt. Die Endkonzentration der Phytosterine im Futter betrug 0,5 %.

Ergebnisse:

Behandlung	Gesamtcholesterin im Blutserum (mmol/l)	Änderungen zur Kontrolle in %
Kontrolle	8,55	-
Johannisbrotfaser 2,5 %	7,95	7
Phytosterine 0,5 %	7,09	17
Johannisbrotfaser 2,5 % + Phytosterine 0,5 %	6,16	28*

* Synergismus bezogen auf die Summe der Einzelwirkungen: + 17 %

Die Verwendungsmöglichkeiten der erfindungsgemäßen Mittel werden durch die folgenden Kombinationspräparate beispielhaft erläutert:

Beispiel 3

Pulverförmige Zubereitung (für eine Portionsgröße)

	Simvastatin	5 mg
5	Johannisbrotfaser	3 g
	Xanthan (Stabilisator)	150 mg
	Vanillin	15 mg

Das Präparat in 150 ml lauwarmer Milch durch Umrühren suspendieren und trinken.

Beispiel 4

Kautablette

	Vegapure® 50 TP	400 mg
15	(Phytosterinester, Cognis Nutrition & Health, Deutschland)	
	Johannisbrotfaser	2 g
	Sorbit	1,1 g
	Magnesiumstearat	15 mg
	Acesulfam-K	12 mg
20	Aspartam	12 mg
	Schokoladenaroma	q.s.

Die Kautabletten werden in üblicher Weise gemischt und gepresst.

Patentansprüche

- 5 1) Cholesterinsenkendes Mittel, enthaltend mindestens einen Ballaststoff und mindestens einen cholesterinsenkenden Wirkstoff, ausgenommen eine Kombination aus a) einem Ballaststoff und b) einem arylsubstituierten Propanolamin-derivat oder 1,4-Benzothiepin-1,1-dioxidderivat.
- 10 2) Cholesterinsenkendes Mittel, enthaltend mindestens einen Ballaststoff in einer Tagesdosismenge von 1-50 g und mindestens einen cholesterinsenkenden Wirkstoff.
- 15 3) Mittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Ballaststoff ausgewählt wird aus einer oder mehreren der folgenden Substanzen: Vollkorngetreide, Haferkleie, β -Glukan, Reiskleie, Maiskleie, Gerste, Flohsamenschale (Psyllium), Guar, Johannisbrotkerne, Traganth, Pektin, Inulin, nicht verdaubare Oligosaccharide, Johannisbrotfruchtfleisch oder ein aus Johannisbrotfruchtfleisch gewonnenes Produkt, Leinsamen, Sojaballaststoff, Sojagleie, Dextrine, Arabinoxylane und Arabinogalactane.
- 20 4) Mittel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Ballaststoff Johannisbrotfruchtfleisch oder ein aus Johannisbrotfruchtfleisch gewonnenes Produkt ist.
- 25 5) Mittel nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Ballaststoff Johannisbrotfaser ist.
- 6) Mittel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Ballaststoff in Wasser unlöslich ist.

- 5
- 7) Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ausgewählt wird aus einer oder mehreren der folgenden Substanzen: Statine, Inhibitoren der Gallensäurenresorption, Gallensäurensequestrantien, Fibrate, Nicotinsäurederivate, Phytosterine, pflanzliche Stanole, cholesterinsenkende pflanzliche Extrakte, Guglipid und sojaproteinhaltige Produkte.
- 1
- 8) Cholesterinsenkendes Kombinationspräparat, enthaltend mindestens einen Ballaststoff und mindestens einen cholesterinsenkenden Wirkstoff, ausgenommen ein arylsubstituiertes Propanolaminderivat oder 1,4-Benzothiepin-1,1-dioxidderivat, in getrennten Darreichungsformen.
- 15
- 9) Cholesterinsenkendes Kombinationspräparat, enthaltend mindestens einen Ballaststoff in einer Tagesdosismenge von 1-50 g und mindestens einen cholesterinsenkenden Wirkstoff, in getrennten Darreichungsformen.
- 20
- 10) Cholesterinsenkendes Kombinationspräparat nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Ballaststoff ein Lebensmittel ist.
- 25
- 11) Cholesterinsenkendes Kombinationspräparat nach Anspruch 8, 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass der cholesterinsenkende Wirkstoff ein Lebensmittel oder Arzneimittel ist.
- 30
- 12) Verfahren zur Herstellung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens einen Ballaststoff und mindestens einen cholesterinsenkenden Wirkstoff miteinander vermischt.
- 13) Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels.
- 14) Verwendung nach Anspruch 13 zur Herstellung eines cholesterinsenkenden Arzneimittels.

15) Verwendung nach Anspruch 13 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe von Hypercholesterolämie, Hyperlipidämie oder Arteriosklerose.

5 16) Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Lebensmittels oder einer Lebensmittelzutat.

17) Verwendung nach Anspruch 16 zur Herstellung eines cholesterinsenkenden Lebensmittels oder einer Lebensmittelzutat.

18) Verwendung eines Kombinationspräparats nach Anspruch 8 oder 9 zur Herstellung eines Arzneimittels.

19) Verwendung nach Anspruch 18 zur Herstellung eines cholesterinsenkenden Arzneimittels.

15 20) Verwendung nach Anspruch 18 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe von Hypercholesterolämie, Hyperlipidämie oder Arteriosklerose.

20 21) Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 7 in der Tierernährung.

22) Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Futtermittels.

5 Zusammenfassung

Cholesterinsenkenendes Mittel aus Ballaststoffen und cholesterinsenkenenden Stoffen, insbesondere Guglipid bzw. Sojaprotein

- 10 Die Erfindung betrifft cholesterinsenkende Mittel, bestehend aus Ballaststoffen, insbesondere Johannisbrotfaser, und mindestens einem cholesterinsenkenden Wirkstoff, insbesondere Guglipid und Sojaprotein. Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung solcher Mittel sowie ihre Verwendung.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.